

## DISPLASIA ECTODERMICA HEPOHIDROTICA EN MUJERES ANALISIS CLINICO GENETICO DE 3 CASOS

V. SIMOSA, L. DE BENARROCH

Se describe una familia en la cual tres mujeres de dos generaciones sucesivas presentaron signos y síntomas característicos de la displasia ectodérmica hipohidrótica. Dos de los casos son hermanas y el tercero es la hija de una de ellas. Ninguno de los progenitores está relacionado desde el punto de vista consanguíneo.

Se discute el tipo de análisis clínico establecido para el patrón de herencia ligada al cromosoma X en esta familia y los hechos característicos del síndrome en comparación con otras formas de displasias ectodérmicas hereditarias.

Finalmente no descartamos un probable efecto letal en esta familia cuando el gen actúa en estado homocigótico.

### INTRODUCCION

La displasia ectodérmica hipohidrótica (D. E.H.) fue descrita inicialmente por Thurman (1) en 1848, quien publicó los dos primeros casos de la enfermedad.

En un trabajo de Charles Darwin (2) en 1875 se encuentran algunos comentarios acerca de esta entidad al mencionar una familia hindú con signos y síntomas inusuales. Weech (3) en 1929 separó claramente esta condición de otras displasias ectodérmicas conocidas hasta la fecha. Cerca de un siglo después ya habían sido publicados unos 200 casos bajo los sinónimos de: síndrome de Christ-Siemens-Touraine, síndrome de Siemens, S. de Christ-Siemens-Weech, dermatosis de Siemens, síndrome de Jacquet, anhidrosis hipo-

tricótica y displasia ectodérmica hereditaria (3-11).

La denominación aceptada actualmente es la de displasia ectodérmica hipohidrótica y no anhidrótica como aún se reporta, porque nunca hay un déficit total de sudoración como tampoco la hipoplasia folicular capilar es absoluta (alopecia). El patrón clínico mínimo para el reconocimiento del cuadro incluye: hipohidrosis, alopecia parcial e hipodontia (10-13). La enfermedad tipo o clásica y la forma más común es recesiva ligada al cromosoma X, por lo que el gen se expresa totalmente en el fenotipo masculino, sin embargo puede haber expresión parcial en la mujer portadora del gen como sucede con otras enfermedades raras ligadas al sexo.

En efecto, en este trabajo presentamos tres propósitos de una familia en los cuales la enfermedad se expresa con variabilidad inusual en el sexo femenino, mostrando además otros hechos poco frecuentes en la casuística publicada al respecto.

### MATERIAL Y METODOS

Los pacientes fueron evaluados a través de la historia clínica usual en consulta externa.

*Caso No. 1* KMS, el primer propósito, fue examinada a los 10 meses de edad. Su madre refirió una historia de síndrome febril prolongado y recidivante con crisis de más de 15 días de duración cada mes o cada dos meses. Había sido hospitalizada más de seis veces por este cuadro, casi siempre asociado a infecciones respiratorias altas o a diarreas de severidad no concordante con la intensidad y evolución de la curva febril. Los exámenes complementarios rutinarios y estudios bacteriológicos nunca mostraron infección bacteriana importante en ese período.

Físicamente la niña mostró déficit ponderal (6, 2 Kg) con talla/edad baja de comienzo prenatal, piel seca y eczematosa en miembros,

Dr. Venancio Simosa L., Dra. Lilian de -Benarroch,: Mg. Sc. Pediatría y Genética Humana. Centro Nacional de Genética Humana y Experimental, Universidad Central de Venezuela, MSAS. Apartado Postal 50647, Caracas, Venezuela.

Solicitud de separatas al Dr. Simosa.

delgada y translúcida a nivel palpebral y con pigmentación aumentada en áreas periorbitarias y perioral, contrastando con la palidez del resto del cuerpo. La boca era pequeña y los labios gruesos, sin evidencia de dentición primaria, el bulbo nasal era pequeño y el dorso nasal algo deprimido. Otros hallazgos incluyeron cabello escaso, disperso, frágil e hipocrómico, xeroftalmia y blefaritis crónica. La niña era producto de una primera gestación a término con peso de 2.700 gr. y talla de 48 cm al nacer. Los progenitores no eran consanguíneos y refieren que desde los 2 meses de edad el propósito presentaba las crisis febriles acompañadas de diarrea y rinorrea con frecuencia. Concomitantemente mostró un desarrollo corporal y psicomotor lento.

Al momento de la consulta la niña no se para ni camina y se mantiene sentada con apoyo, aún no hay lenguaje comprensible, el tono muscular y el resto del examen neurológico son normales.

Los informes médicos de sucesivos ingresos hospitalarios registraron los siguientes diagnósticos: Síndrome febril prolongado de etiología desconocida, desnutrición de 2o. grado, anemia hipocrómica nutricional, retardo psicomotor leve, comunicación interventricular pequeña, hipertensión arterial pulmonar no concluyente. El caso fue referido a estudios inmunológicos con resultados normales para IgG, IgM, IgA, IgE, IgA secretoria, CH50 y C4. Otras pruebas: PPD cutáneo negativo, proteinemia y relación albúmino/globulina normales, proteína C reactiva negativa, monostest, test de látex y células L.E. negativos, antiestreptolisinas en 200 u. Todd, anticuerpos Eberth O-H, para influenza A y B, proteus OX19 y antibrucelósicos no reactivos.

*Caso No. 2.* YSP, madre de la niña anterior. Paciente de 18 años de edad, caucásica, duodécima entre 13 hermanos de los cuales viven ocho mujeres y el resto fueron fetos varones procedentes de dos embarazos gemelares y uno simple.

No hay evidencia de consanguinidad próxima o remota entre sus ancestros. Los antecedentes del propósito refieren cuadros febriles e infecciones respiratorias altas a repetición durante el primer año de vida, en dos ocasio-

nes con síndrome febril de más de 15 días de duración. Igualmente refiere diarreas periódicas frecuentes- y varios ingresos hospitalarios para rehidratación durante el período de lactancia. La dentición primaria comenzó a los dos años de edad y la evolución clínica continuó aparentemente normal luego de ese período.

El examen físico de la paciente mostró: boca pequeña, ovalada, retracción mentoniana, labios gruesos, hiperpigmentación cutánea periorbitaria y perioral, cabello escaso y de crecimiento lento, hipodontia (ausencia de incisivos laterales superiores y centrales inferiores), oligodontia en incisivos centrales superiores y caninos y coronas de aspecto cónico en incisivos laterales inferiores. El resto del examen mostró hipotrofia mamaria marcada. El peso, talla e intelecto fueron normales.

*Caso No. 3.* MSP, hermana completa del propósito No. 2, paciente femenina de 17 años de edad, quien refiere un embarazo con aborto a los tres meses de gestación cuyo sexo fue masculino. No hay antecedentes importantes y el fenotipo solo mostró la presencia de coronas dentarias cónicas en ambos incisivos laterales superiores y oligodontia en ambos caninos superiores.

La Figura 1 muestra la genealogía de la familia reportada. La progenitora uno de la

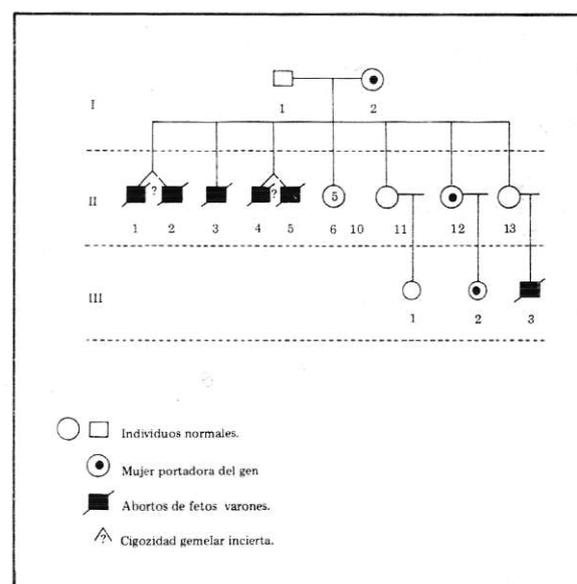


Figura 1. Genealogía de los casos presentados.

generación I (II) tuvo 11 embarazos siendo los tres primeros, respectivamente, mortinatos de gemelos varones en el segundo trimestre de gestación, aborto de feto varón y aborto de gemelos varones, ambos del primer trimestre.

A continuación refiere seis embarazos normales con hijos vivos actualmente, todos del sexo femenino, y otros dos embarazos normales que corresponden a los propósitos dos y tres mencionados.

En la generación III hay respectivamente una niña normal (III 1), un aborto (III 3) de sexo masculino perteneciente al caso 3 y una niña afectada (III 2) mencionada como propósito No. 1.

#### RESULTADOS

En vista del aspecto inusual del caso No. 1 la paciente fue enviada a evaluación genética donde consideramos que el fenotipo e historia clínica eran característicos de la displasia ectodérmica hipohidrótica. Se practicó radiografía dental y cromatina bucal reportándose retardo en erupción dentaria, anodoncia por ausencia de brotes incisivales laterales superiores, oligodoncia y coronas cónicas en incisivos inferiores. La cromatina bucal fue positiva en un 30% de células del raspado mucoso bucal.

La madre del caso índice y la hermana de la primera (caso 3) se consideraron portadoras del mismo gen aunque con diferente expresión fenotípica dada la variación en la intensidad de los hallazgos clínicos. El resto de la familia se consideró normal desde el punto de vista fenotípico.

#### DISCUSION

El espectro clínico de la displasia ectodérmica hipohidrótica es típico en la forma ligada al sexo (5, 10-13). Se diagnostica durante los primeros meses de vida del varón afectado por manifestaciones de severidad variable que incluyen, en piel: hipoplasia, hipopigmentación, párpados arrugados y delgados e hiperpigmentación periorbitaria. Ocasionalmente se describe un eczema crónico inespecífico. En mucosas hay hipoplasia glandular oral, nasal, faríngea, laringotraqueal, bronquial y a veces de colon y tercio superior de esófago, presu-

miblemente responsables de los cuadros de bronquitis, neumonías, otitis media, rinitis purulenta (ozena), blefaroconjuntivitis y evacuaciones diarreicas frecuentes. Otros rasgos menos frecuentes los constituyen asma bronquial, disfonía e hipoplasia o ausencia de pezones. En anexos cutáneos se describe: cabello fino, seco, hipocrómico y escaso o ausente, hipotricosis corporal e hipoplasia de glándulas ecrinas y sebáceas con hipohidrosis marcada y por consiguiente fiebre por calor o exposición solar. También es típica la hipo o anodoncia, oligodoncia, coronas cónicas en incisivos y disfunción gingival masticatoria secundaria. La distrofia de las uñas no es frecuente.

Otras manifestaciones incluyen: frente y rebordes supraorbitarios prominentes, bulbo nasal pequeño, dorso nasal deprimido, hipoplasia de alas nasales y labios gruesos. En algunos pocos casos se han reportado miopía y cataratas congénitas.

Existen relativamente pocas publicaciones que presenten el espectro parcial de la enfermedad expresándose en mujeres portadoras del gen (heterocigotas), en quienes se describen alteraciones dentarias, principalmente coronas cónicas en incisivos e hipodoncia, hipohidrosis leve, hipoplasia mamaria y mosaicos de hipocromía cutánea y de glándulas sudoríparas (13-22).

Menos frecuentes aún son las publicaciones acerca de formas recesivas autosómicas de la D.E.H., fenotípicamente idénticas a la forma ligada al sexo pero muy raras y con afección igual en hombres y mujeres, siendo los progenitores normales. En estas formas se describen rinitis atróficas y ozenas más intensas (10, 13, 16, 23-25).

Los primeros casos fueron publicados por Passarge, Nuzum y col. en 1966 (23) en un aislado genético de Kentucky con altas tasas de consanguinidad. También se han descrito formas autosómicas dominantes publicadas inicialmente por Rapp y Hodkin en 1968, en donde hay distrofia ungueal variable, retraso mental, displasia hipohidrótica, hendidura labio-palatina y otros rasgos comunes a la forma típica (10, 26-28). Un síndrome similar pero con displasia hidrótica incluye también hendiduras labio-palatinas pero con pterigium

poplíteo y perineal, es de tipo autosómico recesivo y fue descrito en 1961 como síndrome de Rosselli-Gulienetti (29-30). En esta forma el cuadro clínico es más parecido al síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-hendidura labio-palatina (E.E.C).

Como vemos, el grupo de las displasias ectodérmicas en general es extenso (31) y los síndromes que comprenden tienen amplia variabilidad clínica; algunos no plantean dudas diagnósticas pero otros pueden ser de difícil interpretación, principalmente cuando se trata de casos aislados en familias pequeñas (32). Obviando las formas hidróticas y las hipohidróticas con malformaciones múltiples asociadas, los tipos clínicos que se plantearon en los casos que presentamos fueron: D.E.H. de forma clásica ligada al sexo y D.E.H. autosómica recesiva. El propósito No. 1 mostró un patrón aparentemente intenso de la enfermedad aunque incompleto, lo cual hizo dudar sobre la forma de herencia ligada al sexo con expresión parcial en la mujer portadora, pero su madre también mostró rasgos de la enfermedad aunque con menor severidad y una hermana de ésta mostró aún menor expresión génica, solo coronas cónicas. Estos hechos y el análisis genealógico favorecieron la presunción de la forma ligada a X contra una forma autosómica recesiva, en la cual habría que esperar que ambos progenitores de la niña portaran el gen en estado heterocigótico y también ambos abuelos ya que lo transmitieron a la generación II.

Un hecho particularmente interesante en el análisis de los casos presentados es la ausencia de varones en la segunda generación, si bien esto puede suceder al azar, llama la atención que en 11 embarazos hubo cuatro pérdidas de fetos varones y otra en la siguiente generación. Esta circunstancia plantea como razonablemente lógica la hipótesis del efecto letal del gen en la D.E.H. ligada al cromosoma X o bien el de un alelo distinto que se comporta letalmente en esta familia cuando se expresa en estado homocigótico (en el varón). El estudio de futuros niños en esta familia aumentará las posibilidades en favor o en contra de esta hipótesis no descrita en la literatura revisada sobre esta enfermedad.

Bernard y col. (33) en 1963 informaron sobre seis mujeres severamente afectadas de D.E.H. en tres generaciones; refieren que hubo muerte precoz y sugieren diferentes alelos con diferentes grados de expresión y penetración. Su pedigrée fue compatible con las formas clásica y autosómica dominante. En estos y otros casos reportados en la literatura hay evidencias de que la heterogeneidad inter e intrafamiliar (casos nuestros) clínica puede implicar distintos alelos en un mismo locus o incluso dos o más locus para la forma ligada a X.

#### SUMMARY

A family in which 3 females of 2 generations with somatic features of Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia is reported. Two of them are sisters and the third case is the daughter of one of them. The typical clinical findings of this disease are discussed and compared with other forms of hereditary ectodermal dysplasia.

The possibility of a lethal effect when the gen acts on homozygous state could not be excluded in this family.

#### BIBLIOGRAFIA

1. THURMAN J. Two cases in which the skin, hair and teeth were very imperfectly developed. *Medic Chir Trans* 1848; 31: 71.
2. DARWIN C. *The variations of animals and plants under domestication*. 2nd ed. London: John Murray; 1875.
3. WEECH AA. Hereditary Ectodermal Dysplasia (congenital ectodermal defect). A report of two cases. *Am J Dis Child* 1929; 37: 766.
4. BOWEN R. Hereditary Ectodermal Dysplasia of the anhydrotic type. *Sth Med J* 1957; 50: 1018-1021.
5. KLÍNE AH, SIDBURY JB, RICHTER CP. The occurrence of ectodermal dysplasia and corneal dysplasia in one family. *J Pediatr* 1959; 55: 355-366.
6. JACQUET L. Les rapports de la Pelade avec les lésions dentaires. *Presse Med* 1900; 8: 327.
7. CHRIST J. Über die kongenitalen ektodermalen defekte und ihre Beziehungen Zueinander; vikariierendes pigment für Haarbildung. *Arch Dermat Syph* 1913; 116: 685.
8. SIEMENS HW. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. Anhidrosis Hipotrichotica. *Arch Dermat Syph* 1937; 175: 565.
9. SINGH A, JOLLY SS, KAUR S. Hereditary ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol* 1962; 74: 34-37.
10. MC KUSICK VA. *Mendelian inheritance in man*. Fifth edition Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1975.
11. REED WB, LOPEZ DA, LANDING B. Clinical spectrum of Anhydrotic ectodermal Dysplasia. *Arch Dermatol* 1970; 102: 134.

- 340."BERGSMA D. Birth Defects. Atlas and Compendium. First ed. New York: The National Foundation-March of Dimes; 1973.
- 13."SMITH DW. Recognizable patterns of Human Malformation. 3a. edición Philadelphia: WB Saunders Co; 1982: 400.
- 14.-LOWRY RB, ROBINSON GC,-MILLER JR. Hereditary Ectodermal Dysplasia. Symptoms, inheritance patterns, differential diagnosis and management. Clin Pediatr 1966; 5: 395.
- 15.-FRIAS JL, SMITH DW. Diminished sweat pores in Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia. A new method for assesmet. J Pediatr 1968; 72: 606.
- 16."GORLIN RJ, OLD T, ANDERSON VE. Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia in females. A critical analysis and argument for genetic heterogeneity. Z. Kinderheilkd 1970; 108: 1-11.
- 17.-KERR CB, WELLS RS, COOPER KE. Gene effect in carriers of Anhydrotic Ectodermal Dysplasia. J. Med Genet 1966; 3: 169.
- 18.-RICHARDS W, KAPLAN M. Anhydrotic Ectodermal Dysplasia. An unusual case of pyrexia in the newborn. Am J Dis Child 1969; 117: 597-598.
- 19.-PASSARGE E, FRIES E. X chromosome inactivation in X-linked Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia. Nature NB 1973; 245: 58-59.
- 20.-LEIBER B, OLBRICH G. Die Klinischen Syndrome. 5a. edición Munchen: Urban und Schwzenberg; 1972: 159.
- 21."FOX LA. X linked Anhydrotic Ectodermal Dysplasia manifesting in a female. Birth Defects. Orig Art Ser 1974; 10 (4): 319-320.
- 22."PINHEIRO M, FREIRE MAIA N. Christ-Jacquet-Touraine Syndrome. A clinical and genetic analysis of a large Brazilian kindred. III. Carrier detection. Am J Med Genet 1979;4: 129-134.
- 23.-PASSARGE E, NUZUM CT, SCHUBERT WK. Anhydrotic Ectodermal Dysplasia as autosomal recessive trait in a kindred. Humangenetik 1966; 3: ,181-185.
- 24.-"CRUMP I.A., DANKS DM. Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia. A study of sweat pores in the X-linked form and in a family with probable autosomal recessive inheritance. J Pediat 1971; 78: 466-473.
- 25."BARLETT RC, EVERSOLE LR, ADKINS RS. Autosomal recessive Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia. Dental Manifestations. Oral Surg 1972; 33: 736.
- 26."RAPP RS, HODKIN WE. Anhydrotic Ectodermal Dysplasia. Autosomal dominant inheritance with palate and lip anomalies. J Med Genet 1968; 5: 269.
- 27."SUMMIT RL, HLATT RL. Hypohydrotic Ectodermal Dysplasia with multiple associated anomalies. Birth Defects 1971;7 (8): 121.
- 28."WANNARACHUE N, HALL BD, SMITH DW. Ectodermal Dysplasia and multiple defects. J Pediatr 1972; 81: 1217.
- 29.-BOWEN P, ARMSTRONG HB. Cleft lip-palate, ectodermal dysplasia, hand-foot anomalies and oligophrenia. Birth Defects. Atlas and Compendium. First ed. New York; 1973.
- 30."ROSSELLI D, GULIENETTI R. Ectodermal dysplasia "4-Cleft lip and palate. Brit J Plast Surg 1961; 14: 190-204.
- 31."FREIRE-MAAIA N, PINHEIRO M. Ectodermal Dysplasias: A Clinical and Genetic study. First ed. New York: Alan R Liss Inc; 1984: 33-43.
- 32.-PINHEIRO M. Síndrome de Christ-Siemens-Touraine. Estudio genético y clínico de 40 casos en una familia. M Sc Thesis, Federal University of Paraná. Brazil; 1977.
- 33.-BERNARD R, GIRAUD F, TOUBY M, et al. A propos des sept observations de Dysplasie Ectodermique chez des sujets de sexe féminin dont six dans la même famille. Discussion génétique. Arch Fr Pédiatr 1963; 20: 1051-1061.